

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **APO-LORAZEPAM**

Comprimés de lorazépam

Comprimés dosés à 0,5 mg, à 1 mg et à 2 mg, voie orale

USP

Anxiolytique - sédatif

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :  
31 juillet 2018

Date de révision :  
9 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272962

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées</a>	2022-01
<a href="#">3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</a>	2022-01
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques</a>	2022-01
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose Recommandée et Modification Posologique</a>	2023-05
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance</a>	2023-05
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées</a>	2022-01

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> ...	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants .....	13
7.1.4 Personnes âgées .....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>16</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	16
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3	Interactions médicament-comportement .....	16
9.4	Interactions médicament-médicament .....	16
9.5	Interactions médicament-aliment .....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	17
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
10.1	Mode d'action .....	17
10.2	Pharmacodynamie .....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	19
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>21</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>21</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>22</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>22</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>22</b>
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	22
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>24</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>24</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>28</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>29</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

APO-LORAZEPAM est indiqué :

- pour le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété excessive chez les patients souffrant de névrose d'angoisse;
- comme traitement d'appoint pour le soulagement de l'anxiété excessive pouvant survenir avant les interventions chirurgicales.

L'anxiété et le stress associés aux tensions de la vie quotidienne ne nécessitent habituellement pas de traitement par anxiolytiques.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

L'utilisation prolongée d'APO-LORAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées. Une surveillance accrue est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- APO-LORAZEPAM est contre-indiqué chez les patients souffrant de myasthénie grave ou de glaucome aigu à angle fermé et chez ceux ayant une hypersensibilité confirmée aux benzodiazépines.
- APO-LORAZEPAM est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Dépendance et emploi abusif ou détourné

L'emploi de benzodiazépines, dont APO-LORAZEPAM, peut donner lieu à un emploi abusif, à un emploi détourné, à une dépendance, à une dépendance physique et à des réactions de

sevrage. L'emploi abusif et l'emploi détourné peuvent se solder par une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, comme les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire APO-LORAZEPAM.
- Tous les patients doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements ou états.
- APO-LORAZEPAM doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

### Sevrage

Les benzodiazépines, comme APO-LORAZEPAM, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital

- Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose d'APO-LORAZEPAM
- Mettre fin au traitement par APO-LORAZEPAM en réduisant graduellement la posologie sous surveillance étroite

(Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#))

### Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante d'APO-LORAZEPAM et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines](#)).

- Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates
- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Il faut toujours prescrire APO-LORAZEPAM à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève période possible.
- L'arrêt brusque d'un traitement par APO-LORAZEPAM ou la réduction rapide de la dose de ce médicament peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Sevrage](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)). Il faut éviter de mettre fin brusquement au traitement, même s'il a été de courte durée, et procéder plutôt par réduction graduelle de la posologie sous surveillance étroite. Les symptômes de sevrage (p. ex. insomnie de rebond) peuvent se manifester à la suite de l'arrêt d'un traitement d'aussi peu qu'une semaine aux doses recommandées.
- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.

- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction graduelle ou d'augmenter la dose de la benzodiazépine à la dose précédente avant de passer à une réduction progressive de la dose.

Les symptômes signalés après l'arrêt des benzodiazépines comprennent : céphalées, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, transpiration, phénomène de rebond, dysphorie, étourdissements, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement ou picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ou aux changements perceptifs, mouvements involontaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, hallucinations, délire, convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, myalgie, agitation, palpitations, tachycardie, crises de panique, vertige, hyperréflexie, perte de la mémoire à court terme et hyperthermie. Les convulsions peuvent être plus fréquentes chez les patients atteints de troubles convulsifs préexistants et chez ceux qui prennent d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif, comme les antidépresseurs.

#### *Maladie rénale ou hépatique*

La dose d'APO-LORAZEPAM doit être adaptée chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale légère à modérée. Les patients devant suivre un traitement prolongé par APO-LORAZEPAM doivent faire périodiquement l'objet d'hémogrammes et d'épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique.

Lorsque le lorazépam est utilisé chez des patients souffrant de maladie hépatique ou rénale légère à modérée, il faut envisager la dose efficace la plus faible, car l'effet médicamenteux peut être prolongé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#))

#### *Personnes âgées*

Chez les personnes âgées ou affaiblies, il faut réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la posologie en fonction des besoins et de la tolérance du patient. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets des benzodiazépines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)). L'utilisation prolongée d'APO-LORAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées. Une surveillance accrue est recommandée. (Voir [7.1.4 Personnes âgées](#))

## **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

La posologie d'APO-LORAZEPAM (lorazépam) et la durée du traitement doivent être individualisées et graduellement adaptées avec soin, afin d'éviter une sédation excessive ou des perturbations mentales ou motrices.

À l'instar des autres sédatifs anxiolytiques, le lorazépam doit généralement être prescrit sur de courtes périodes pour soulager les symptômes d'anxiété invalidante chez les patients atteints de psychonévrose, et le traitement initial ne doit pas durer plus d'une semaine sans réévaluation du besoin d'une prolongation limitée. Au début, on ne doit fournir au patient qu'une provision du médicament pour une semaine, sans permettre le renouvellement systématique de l'ordonnance. Les ordonnances subséquentes, lorsqu'elles s'avèrent nécessaires, doivent se limiter à des traitements à court terme.

Comme le risque de dépendance peut augmenter avec la dose et la durée du traitement, prescrire la plus petite dose efficace, le moins longtemps possible, et réévaluer fréquemment la nécessité de poursuivre le traitement.

Après un emploi prolongé, l'arrêt brusque de la prise de lorazépam ou la diminution rapide de la dose peuvent provoquer des symptômes de sevrage susceptibles de mettre la vie du patient en danger et/ou un phénomène de rebond; il faut donc réduire la dose ou abandonner le traitement progressivement (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Sevrage](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)).

Anxiété généralisée : La posologie initiale recommandée pour les adultes, par voie orale, est de 2 mg par jour divisés en prises de 0,5 mg, 0,5 mg et 1 mg ou de 1 mg et 1 mg. La posologie quotidienne doit être prudemment augmentée ou diminuée de 0,5 mg, selon la réaction du patient et sa tolérance au produit. La posologie habituelle est de 2 à 3 mg par jour. Cependant, la posologie optimale peut varier de 1 à 4 mg par jour chez certains patients. Il est habituellement déconseillé de dépasser la dose de 6 mg par jour.

Chez les personnes âgées ou affaiblies, la posologie quotidienne initiale ne doit pas dépasser 0,5 mg et elle doit être graduellement adaptée avec prudence selon la tolérance de chaque patient au produit et sa réponse au traitement.

Anxiété excessive avant les interventions chirurgicales : Adultes : Comme pour toute prémédication, la dose doit être individualisée. En général, il faut réduire les doses d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### **4.5 Dose oubliée**

Les patients qui oublient de prendre une dose doivent communiquer avec leur professionnel de la santé pour obtenir des directives.

### **5 SURDOSAGE**

D'après l'expérience acquise après la commercialisation, la surdose est survenue principalement lors de l'usage du lorazépam en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments.

Symptômes : Les symptômes de surdosage léger par des benzodiazépines, y compris le lorazépam, sont notamment la somnolence, la confusion mentale et la léthargie. Les cas de surdosage plus graves peuvent se manifester par les symptômes suivants : ataxie, hypotonie, hypotension, hypnose, coma de stade I à III et, très rarement, décès. La gravité des symptômes peut varier et, à ceux mentionnés plus haut, s'ajoutent dysarthrie, réactions paradoxales, dépression du SNC, dépression respiratoire et dépression cardiovasculaire.

Traitement : Dans le cas d'une surdose orale, si le patient n'a pas vomi spontanément et s'il est encore tout à fait conscient, on peut provoquer le vomissement à l'aide de 20 à 30 mL de sirop d'ipéca (lorsqu'il y a risque d'aspiration, le déclenchement des vomissements n'est pas recommandé). Effectuer le plus rapidement possible un lavage gastrique, puis administrer 50 à 100 g de charbon activé en le laissant dans l'estomac.

Le lorazépam est peu dialysable. Le glucuronide du lorazépam, le métabolite inactif, peut être très dialysable.

Appliquer ensuite un traitement de soutien selon les besoins. Surveiller avec attention les signes vitaux et l'équilibre hydrique. Maintenir la perméabilité des voies respiratoires et assister la respiration au besoin. Si les reins fonctionnent normalement, une diurèse forcée au moyen de liquides et d'électrolytes intraveineux peut accélérer l'élimination des benzodiazépines de l'organisme. Le recours aux diurétiques osmotiques, tel le mannitol, peut aussi être utile comme mesure d'appoint. Dans des situations plus critiques, la dialyse rénale et l'exsanguinotransfusion peuvent être indiquées. Des articles publiés indiquent que la perfusion de 0,5 à 4 mg de physostigmine, à un débit de 1 mg/min, peut faire régresser les symptômes et les signes de surdosage anticholinergique central (confusion, troubles de mémoire, troubles visuels, hallucinations, délire); il faut cependant évaluer les risques liés à l'utilisation de physostigmine (c.-à-d. le déclenchement de crises épileptiques) par rapport à ses avantages cliniques éventuels.

Chez les patients hospitalisés, on peut utiliser le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, comme complément, mais non comme remplacement, du traitement adéquat d'une surdose de benzodiazépines. Le médecin doit connaître le risque de crise convulsive associé à l'usage concomitant du flumazénil, en particulier chez les patients traités depuis longtemps par des benzodiazépines et lors d'un surdosage d'antidépresseurs cycliques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, à 0,5 mg, 1 mg et 2 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium

### Comprimés oraux APO-LORAZEPAM :

0,5 mg : comprimé blanc, rond, plat et à bord biseauté, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « 0.5 » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 ou 500 comprimés.

1 mg : comprimé sécable blanc, en forme de capsule, plat et à bord biseauté, portant l'inscription « APO 1 » gravée d'un côté. Offert en bouteilles de 100 ou 1 000 comprimés.

2 mg : comprimé sécable blanc, ovale, plat et à bords biseautés, portant l'inscription « APO 2 » gravée d'un côté. Offert en bouteilles de 100 ou 1 000 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)



**Utilisation concomitante d'opioïdes** : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris de lorazépam, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès. En raison de ces risques, réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études d'observation ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement aux analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres déprimeurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des benzodiazépines.

Si un médecin prend la décision de prescrire APO-LORAZEPAM avec un opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale d'APO-LORAZEPAM doit être plus faible, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà APO-LORAZEPAM, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation d'APO-LORAZEPAM avec des opioïdes.

Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni de faire fonctionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets résultant de l'utilisation concomitante de l'opioïde aient été déterminés.

### **Dépendance/tolérance**

L'utilisation de benzodiazépines, y compris APO-LORAZEPAM, peut donner lieu à un emploi abusif, à un emploi détourné, à une dépendance, à une dépendance physique (y compris la tolérance) et à des réactions de sevrage. L'emploi abusif et l'emploi détourné peuvent se solder par une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, comme les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites. Les benzodiazépines peuvent faire l'objet d'un emploi détourné.

Le risque de dépendance augmente avec l'intensité de la dose et la durée du traitement, mais il est également présent en cas d'utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à l'utilisation de substances (y compris l'alcool). L'anxiété diurne interdose et l'anxiété de rebond peuvent augmenter le risque de dépendance chez les patients prenant APO-LORAZEPAM.

- Discuter avec le patient des risques que comporte le traitement par APO-LORAZEPAM et envisager l'emploi d'autres options thérapeutiques (y compris des options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire APO-LORAZEPAM, évaluer soigneusement le risque d'emploi abusif ou détourné et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de la maladie de celui-ci et de l'emploi concomitant d'autres médicaments. APO-LORAZEPAM ne devrait être administré à des personnes enclines au trouble d'utilisation de substance qu'en cas de nécessité médicale absolue, avec une extrême prudence et sous surveillance étroite.
- Il faut toujours prescrire APO-LORAZEPAM à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève période possible.
- Il faut surveiller tous les patients prenant des benzodiazépines afin de déceler les signes d'emploi détourné ou abusif. Si l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à l'utilisation de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter afin qu'il reçoive un traitement pour les toxicomanies, selon le cas.

**Sevrage :** L'arrêt brusque d'un traitement par les benzodiazépines, y compris APO-LORAZEPAM, ou la réduction rapide de la dose de ces médicaments peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage d'intensité légère à grave, voire menaçant le pronostic vital. D'autres facteurs peuvent précipiter le sevrage : le passage d'une benzodiazépine à action prolongée à une benzodiazépine à courte durée d'action, la diminution des concentrations sanguines du médicament ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage croît avec la dose et/ou la durée de l'utilisation, mais ce risque est également présent lors d'une brève utilisation (quelques jours ou quelques semaines) aux doses thérapeutiques recommandées.

L'apparition des signes et symptômes de sevrage peut survenir de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du médicament. Elle peut même se produire à une dose réduite. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Étant donné qu'ils ressemblent souvent aux symptômes qui ont motivé le traitement, ils peuvent être confondus avec une rechute.

Des signes et symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital, tels que catatonie, delirium tremens, dépression, effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), manie, psychose, crises convulsives (dont l'état épileptique), ainsi qu'idées et comportements suicidaires, ont été observés.

Les autres signes et symptômes de sevrage comprennent les suivants : crampes abdominales et musculaires, déficit cognitif, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, céphalées, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, insomnie, irritabilité, douleur ou raideur musculaire, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il existe également un risque d'anxiété réactionnelle ou d'insomnie de rebond.

- Il faut éviter de mettre fin brusquement au traitement, même s'il a été de courte durée, et procéder plutôt par réduction graduelle de la posologie sous surveillance étroite.
- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction graduelle ou d'augmenter la dose de la benzodiazépine à la dose précédente avant de passer à une réduction progressive de la dose.

- Informer les patients des risques liés à un arrêt brusque, une réduction rapide de la dose ou un changement de médicament.
- Souligner l'importance de consulter leur professionnel de la santé afin d'arrêter le traitement en toute sécurité.
- Les patients qui éprouvent des signes et des symptômes de sevrage doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.

(Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Dépendance et emploi abusif ou détourné](#), [Sevrage](#); [4.1 Considérations posologiques](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des cas de sédation excessive ont été observés avec le lorazépam administré à des doses thérapeutiques normales. Par conséquent, les patients prenant APO-LORAZEPAM doivent faire preuve de prudence dans les occupations exigeant de la vigilance et une bonne coordination motrice, comme l'utilisation de machines dangereuses ou la conduite de véhicules motorisés.

Comme pour d'autres médicaments semblables agissant sur le SNC, les patients traités par le lorazépam doivent s'abstenir, pendant 24 à 48 heures, de faire fonctionner des machines, d'effectuer des tâches dangereuses ou de conduire des véhicules automobiles.

La diminution des capacités peut persister plus longtemps à cause de l'âge avancé, de l'emploi concomitant d'autres médicaments, de stress chirurgical ou de l'état général du patient.

### **Chutes et fractures**

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des personnes traitées par une benzodiazépine en raison des effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque augmente chez les patients qui prennent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les patients âgés ou affaiblis.

### **Immunitaire**

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves ont été signalées en rapport avec l'emploi de benzodiazépines. On a signalé des cas d'œdème de Quincke concernant la langue, la glotte ou le larynx après la prise de la première dose ou de doses subséquentes de benzodiazépines. Certains patients ont aussi présenté de la dyspnée, une constriction de la gorge ou des nausées et des vomissements. Certains patients ont dû être admis au service des urgences pour recevoir un traitement médical. L'œdème de Quincke au niveau de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies respiratoires et la mort. On ne devrait pas tenter d'administrer de nouveau une benzodiazépine à un patient qui a présenté un œdème de Quincke après un traitement avec ce type de médicament.

### **Neurologique**

Comme APO-LORAZEPAM a un effet dépresseur sur le système nerveux central (SNC), il faut prévenir les patients traités par ce médicament de ne pas prendre simultanément d'autres médicaments dépresseurs du SNC.

### **Psychiatrique**

L'utilisation d'APO-LORAZEPAM n'est pas recommandée en présence de névrose dépressive ou de réactions psychotiques.

**Troubles mentaux et émotionnels :** APO-LORAZEPAM n'est pas recommandé dans le traitement de patients psychotiques ou déprimés. Puisque ce type de médication peut provoquer de l'excitation et d'autres réactions paradoxales chez les sujets psychotiques, il faut veiller à ne pas l'administrer à des patients ambulatoires soupçonnés d'avoir des tendances psychotiques.

Comme tout autre médicament anxiolytique et sédatif, le lorazépam ne doit pas être administré à des patients dont l'anxiété n'a pas un caractère pathologique. Ces médicaments ne sont pas efficaces non plus chez les patients atteints de troubles du caractère et de la personnalité ou de névrose obsessionnelle-compulsive.

Avec l'utilisation d'APO-LORAZEPAM, il faut tenir compte de la présence possible de tendances suicidaires et de la nécessité éventuelle de mesures de protection.

Une dépression préexistante peut émerger ou s'aggraver pendant un traitement par les benzodiazépines, y compris le lorazépam. L'emploi de benzodiazépines peut mettre au jour des tendances suicidaires chez les personnes déprimées et devrait toujours être accompagné d'un traitement antidépresseur adéquat.

## Rénal

**Insuffisance rénale et hépatique :** Puisque le foie est le lieu le plus probable de conjugaison du lorazépam et que l'élimination du lorazépam conjugué (glucuronide) est une fonction rénale, les précautions habituelles s'imposent quand APO-LORAZEPAM est prescrit à des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique d'intensité légère à modérée; il faut alors prendre soin d'adapter graduellement la posologie. Les patients devant suivre un traitement prolongé par APO-LORAZEPAM doivent faire périodiquement l'objet d'hémogrammes et d'épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique.

Lorsque le lorazépam est utilisé chez des patients souffrant de maladie hépatique ou rénale légère à modérée, il faut envisager la dose efficace la plus faible, car l'effet médicamenteux peut être prolongé.

En présence d'insuffisance hépatique grave, il faut ajuster avec précaution la posologie d'après la réaction du patient. Des doses plus faibles peuvent suffire chez ces sujets.

Comme c'est le cas avec toutes les benzodiazépines, l'emploi du lorazépam peut aggraver l'encéphalopathie hépatique; il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre le lorazépam en présence d'insuffisance ou d'encéphalopathie hépatiques graves.

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

**Grossesse :** APO-LORAZEPAM ne doit pas être employé pendant la grossesse. Les résultats de plusieurs études semblent indiquer qu'il existe un risque accru de malformations congénitales associé à l'utilisation des benzodiazépines au cours de la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

On a signalé que les enfants nés de mères ayant pris des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus avant l'accouchement éprouvent des symptômes de sevrage au cours de la période postnatale. Des symptômes tels que l'hypoactivité, l'hypotonie, l'hypothermie, la dépression respiratoire, l'apnée, une difficulté à téter et une réponse métabolique altérée au stress dû au froid ont été signalés chez les nouveau-nés de mères qui ont reçu des benzodiazépines pendant la phase tardive de la grossesse ou à l'accouchement.

Étant donné que le lorazépam est aussi un dérivé de la benzodiazépine, son administration est rarement justifiée chez la femme en âge de procréer. Si le médicament est prescrit à une femme apte à procréer et que cette patiente compte devenir enceinte ou soupçonne d'être enceinte, on doit l'aviser de communiquer avec son médecin pour cesser la prise du médicament.

Chez les femmes, les taux de lorazépam ou de son glucuronide dans le sang du cordon ombilical indiquent leur passage dans le placenta. Lorazépam ne doit pas être employé pendant la grossesse. On ne dispose pas de données suffisantes concernant l'innocuité du lorazépam pour usage parentéral en obstétrique, y compris dans les cas de césariennes. Un tel usage n'est donc pas recommandé.

## Respiratoire

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-LORAZEPAM en présence d'une altération de la fonction respiratoire (p. ex. maladie pulmonaire obstructive chronique, syndrome d'apnée du sommeil).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

APO-LORAZEPAM ne doit pas être employé pendant la grossesse.

#### 7.1.2 Allaitement

**Emploi chez les femmes qui allaitent :** Le lorazépam a été décelé dans le lait humain; on ne doit donc pas l'administrer à la femme qui allaite, à moins que les bienfaits prévus pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Une sédation et une incapacité à téter sont survenues chez des nouveau-nés de mères qui allaitent prenant des benzodiazépines. Les nourrissons de mères qui allaitent doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout effet pharmacologique (y compris la sédation et l'irritabilité).

#### 7.1.3 Enfants

**Emploi chez les enfants :** APO-LORAZEPAM ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité du lorazépam n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Faute de données cliniques suffisantes, l'administration du lorazépam n'est pas recommandée chez des patients âgés de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des réactions paradoxales ont été signalées à l'occasion pendant un traitement par les benzodiazépines (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ce type de réactions est plus susceptible

de survenir chez les enfants et les personnes âgées. En présence de telles réactions, il faut cesser l'administration du médicament.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Les patients âgés ou affaiblis et les patients atteints du syndrome cérébral organique ont présenté une prédisposition à la dépression du SNC après la prise de doses, même faibles, de benzodiazépines. Par conséquent, il faut commencer par administrer de très faibles doses et les adapter d'après la réaction du patient, afin d'éviter les risques de sédation excessive ou de troubles neurologiques.

Comme avec tout autre agent de prémédication, une extrême prudence s'impose dans l'administration d'APO-LORAZEPAM aux personnes âgées ou très malades, ainsi qu'à celles ayant un faible volume résiduel pulmonaire, à cause du risque d'apnée ou d'arrêt cardiaque.

Des essais cliniques ont montré que la sédation causée par une injection intraveineuse de lorazépam pourrait être plus profonde et plus prolongée chez les personnes de plus de 50 ans.

Chez les personnes âgées ou affaiblies, il faut réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la posologie en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

L'utilisation prolongée d'APO-LORAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, susceptibles d'être plus sensibles aux effets des benzodiazépines. Il existe un risque accru de déficit cognitif, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de la route chez ces utilisateurs. Une surveillance accrue est recommandée dans cette population.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

La somnolence est l'effet indésirable signalé le plus souvent.

**Les effets indésirables suivants (par appareil, système ou organe) ont été signalés :**

#### **Organisme entier**

Œdème de Quincke, asthénie, faiblesse musculaire, réactions anaphylactiques, changement de poids, syndrome de sevrage médicamenteux, réactions d'hypersensibilité, hyponatrémie, hypothermie, syndrome d'antidiurèse inappropriée.

#### **Appareil cardiovasculaire**

Hypotension, abaissement de la tension artérielle.

#### **Appareil digestif**

Nausées, constipation, modification de l'appétit, augmentation de la bilirubine, ictère, hausse des transaminases hépatiques, hausse de la phosphatase alcaline.

#### **Système hématologique et lymphatique**

Agranulocytose, pancytopénie, thrombocytopénie.

**Système nerveux et organes des sens (les effets des benzodiazépines sur le SNC dépendent de la dose, et la dépression du SNC est d'autant plus grave que les doses sont élevées)**

Amnésie antérograde, somnolence, fatigue, sédation, ataxie, confusion, dépression, émergence de la dépression, étourdissements, modification de la libido, impuissance, réduction de l'orgasme, symptômes extrapyramidaux, tremblements, vertige, troubles visuels (dont diplopie et vision trouble), dysarthrie ou troubles de l'élocution, céphalées, convulsions ou crises convulsives, amnésie, désinhibition, euphorie, coma, idées suicidaires ou tentative de suicide, problèmes d'attention ou difficultés de concentration, troubles de l'équilibre, réactions paradoxales (y compris anxiété, agitation, excitation, hostilité, agression, rage, troubles du sommeil ou insomnie, stimulation sexuelle, hallucinations), agitation psychomotrice, abus de médicament, dépendance au médicament.

**Appareil respiratoire**

Dépression respiratoire, apnée, aggravation de l'apnée du sommeil (l'intensité de la dépression respiratoire attribuable aux benzodiazépines dépend de la dose, la dépression étant d'autant plus grave que les doses sont élevées), aggravation de la maladie pulmonaire obstructive, troubles des oreilles, du nez et de la gorge.

**Peau**

Réactions cutanées allergiques, alopecie.

Des données probantes démontrent l'apparition d'une tolérance aux effets sédatifs des benzodiazépines.

On sait que l'administration des benzodiazépines peut s'accompagner d'une manifestation d'hostilité et d'autres effets paradoxaux comme l'irritabilité et l'excitabilité. Les enfants et les personnes âgées peuvent être plus sujets aux réactions paradoxales. En présence de ce type de réactions, il faut interrompre l'administration du médicament. Les troubles suivants ont aussi été associés à l'emploi de benzodiazépines : hypotension, confusion mentale, difficultés d'élocution, excès de sédation et anomalies dans les épreuves fonctionnelles rénales et hépatiques ainsi que dans l'hématocrite.

**8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

**Lésions, intoxications et complications liées aux interventions**

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des utilisateurs de benzodiazépine en raison d'effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris des boissons alcoolisées) et les patients âgés ou affaiblis.

## **Dépendance et sevrage**

L'apparition d'une dépendance physique et d'un syndrome de sevrage à la fin du traitement par des benzodiazépines telles que lorazépam a été observée. Des symptômes graves et menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Dépendance et emploi abusif ou détourné](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

L'utilisation concomitante d'APO-LORAZEPAM et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès.

- Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas
- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation

(voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#))

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Lorsque le lorazépam doit être administré en même temps que d'autres médicaments agissant sur le SNC, il faut tenir particulièrement compte des propriétés pharmacologiques de ces agents à cause de la possibilité de potentialisation des effets médicamenteux. Les benzodiazépines, dont APO-LORAZEPAM, produisent des effets déprimeurs additifs sur le SNC lorsqu'elles sont administrées avec d'autres agents déprimeurs du SNC comme les barbituriques, les antipsychotiques, les hypnotiques et sédatifs, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les antihistaminiques sédatifs, les anticonvulsivants, les anesthésiques et l'alcool.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Les patients doivent s'abstenir de consommer de l'alcool pendant la durée du traitement par le lorazépam à cause des risques de potentialisation.

APO-LORAZEPAM entraîne une dépression du SNC lorsqu'il est administré avec de l'alcool éthylique, des phénothiazines, des barbituriques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) et d'autres antidépresseurs. L'administration concomitante de scopolamine et de lorazépam injectable a fait apparaître une fréquence plus élevée de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les médicaments énumérés ci-dessous sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de



l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Opiïdes** :\_En raison d'effets dépresseurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris APO-LORAZEPAM, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates et administrer les plus petites doses possible des deux médicaments durant la période la plus courte possible. Il faut également surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines](#)).

**Autres médicaments** :\_Des cas d'apnée, de coma, de bradycardie, d'arrêt cardiaque et des décès ont été signalés après l'administration concomitante de lorazépam injectable et d'halopéridol.

L'administration concomitante de la clozapine et du lorazépam peut produire une sédation marquée, une salivation excessive et de l'ataxie.

L'administration concomitante du lorazépam et du valproate peut augmenter les concentrations plasmatiques et diminuer la clairance du lorazépam. Il faut réduire la posologie du lorazépam d'environ 50 % lors de son administration conjointe avec du valproate.

L'administration concomitante du lorazépam et du probénécide peut accélérer le début d'action ou prolonger l'effet du lorazépam en raison d'une augmentation de la demi-vie et d'une diminution de la clairance totale. On doit réduire la posologie du lorazépam d'environ 50 % lors de son administration conjointe avec du probénécide.

L'administration de théophylline ou d'aminophylline peut réduire les effets sédatifs des benzodiazépines, y compris du lorazépam.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

APO-LORAZEPAM (lorazépam) est une benzodiazépine active qui exerce une action dépressive sur le système nerveux central (SNC). Il possède des propriétés anxiolytiques et

sédatives utiles pour le soulagement symptomatique de l'anxiété pathologique des patients souffrant de troubles anxieux entraînant une incapacité fonctionnelle considérable. Cependant, lorazépam n'est pas indiqué dans le traitement de l'anxiété réactionnelle.

Chez les animaux de laboratoire, le lorazépam produit des effets désinhibiteurs, sédatifs, anticonvulsivants, myorelaxants, ataxiques et hypnotiques.

APO-LORAZEPAM (lorazépam) possède également une action anticonvulsivante.

On a signalé des cas d'amnésie antérograde, soit une absence de mémoire des événements survenus pendant l'effet du médicament, qui semble être en fonction de la dose.

## 10.2 Pharmacodynamie

Des essais sur le lorazépam chez les rats ont mis en évidence une diminution de la réaction d'évitement du tapis roulant sans toutefois modifier la réaction de fuite, une augmentation des réactions durant le schéma des décharges électriques dans le test du conflit, une augmentation des réactions inappropriées dans un test de discrimination et une diminution de la suppression conditionnée lorsque le lorazépam était administré avant le test de peur conditionnée, alors qu'elle augmentait lorsque le lorazépam était administré avant de repasser le test. Ces effets ont été observés à des doses de 0,05 à 20 mg/kg administrées par voie intrapéritonéale. Dans certains de ces tests, on a aussi utilisé du diazépam et obtenu des résultats similaires avec environ 2 à 5 fois la dose de lorazépam.

Le lorazépam a été la plus puissante des benzodiazépines testées pour entraver l'apprentissage dépendant de l'état chez des rats entraînés et affamés que l'on récompensait avec du lait sucré et qui étaient conditionnés aux réactions simples de peur par des décharges électriques légères. On a atteint une inhibition de 70 à 75 % de la peur conditionnée avec des doses intrapéritonéales de 0,9 mg/kg de lorazépam le jour d'entraînement, tandis qu'il a fallu 2,7 mg/kg de diazépam et 5 mg/kg de chlordiazépoxyde ou d'oxazépam pour obtenir des résultats similaires. Conformément aux interprétations relatives à l'apprentissage dépendant de l'état, une deuxième injection de lorazépam administrée aux rats juste avant le test de rétention de la peur a complètement rétabli la réaction de suppression conditionnée.

Des injections intrapéritonéales quotidiennes de lorazépam, de diazépam, d'oxazépam, de chlordiazépoxyde, de scopolamine ou d'amobarbital, après avoir d'abord nui au comportement alimentaire, l'ont ensuite favorisé. À la suite du conditionnement des animaux à la peur, tous les médicaments, sauf la scopolamine, ont augmenté la suppression conditionnée dans le test de rétention. À la lumière de ces essais à doses répétées, qui permettent le développement d'une tolérance des effets déprimeurs, il est peu probable que les benzodiazépines ou l'amobarbital augmentent la rétention de la suppression conditionnée par un effet secondaire dépressif.

Chez les rats conditionnés à la peur par des décharges électriques de différentes intensités, le lorazépam a davantage augmenté les temps de latence pour les boires dans le test de rétention chez les rats ayant subi des décharges de haute intensité que chez ceux ayant reçu des décharges d'intensité moyenne ou faible.

Chez les souris, le lorazépam a empêché les convulsions provoquées par le pentylénététrazol à de faibles doses ( $DE_{50}$ , 0,07 mg/kg par voie orale), tandis que des doses beaucoup plus fortes (0,5 à 5,0 mg/kg par voie orale) ont été nécessaires pour élever le seuil de convulsion

provoquée par électrochocs. Le lorazépam administré par voie orale, intrapéritonéale ou intraveineuse s'est révélé plus puissant que le diazépam pour neutraliser les convulsions provoquées par le pentylénététrazol. Le lorazépam a aussi inhibé la stimulation causée par la morphine. La  $DE_{50}$  du lorazépam et du clonazépam pour neutraliser les convulsions était inférieure à 1 mg/kg lorsque ces médicaments étaient administrés par voie intraveineuse ou orale une minute seulement avant la provocation par le pentylénététrazol.

Des observations faites sur des singes ont clairement mis en évidence l'action sédatrice du lorazépam. Des doses relativement élevées de lorazépam ont d'abord provoqué une brève dépression suivie de longues périodes de sédation évidente. À la suite de l'administration du lorazépam, le comportement des chats et des souris a corroboré ces résultats. Chez les souris, le lorazépam s'est révélé être un sédatif plus puissant que le diazépam ou le flurazépam.

Le pouvoir anxiolytique du lorazépam a été confirmé par sa capacité d'empêcher la bagarre provoquée par choc appliqué aux pattes des souris, ainsi que par les réactions des rats et des singes-écureuils dans une série de tests du conflit considérés comme étant des prédicteurs particuliers de l'action anxiolytique.

Les effets déprimeurs généraux provenant des doses répétées de lorazépam chez les rats ont diminué rapidement tandis que son action anticonflictuelle a persisté; ces résultats semblent indiquer que, tandis que les effets anxiolytiques du lorazépam sont durables, toute perturbation du comportement est passagère.

Des doses intraveineuses de 5 à 50 mg/kg ont causé, chez les singes rhésus, une ataxie et une dépression évidente du SNC durant plus de cinq heures à la dose la plus élevée. La suppression du réflexe linguomandibulaire a été démontrée chez des chats anesthésiés, ce qui semble indiquer un effet myorelaxant central du lorazépam chez cette espèce. Cependant, de plus fortes doses que celles du diazépam ont été nécessaires pour produire une inhibition réflexe significative.

En utilisant la suppression des réflexes linguomandibulaires chez les chats pour mesurer la myorelaxation d'origine centrale, on a démontré que des doses intraveineuses de 0,25 à 2 mg/kg de lorazépam étaient actives de façon proportionnelle à la dose, et le fait que le réflexe rotulien n'ait pas été supprimé indique un effet préférentiel sur les voies polysynaptiques.

Des études sur l'appareil circulatoire d'animaux anesthésiés ont démontré que le lorazépam, administré à une dose de 0,1 mg/kg par injection intrapéritonéale, a peu d'effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque. Une deuxième injection de 0,9 mg/kg une heure plus tard a causé une dépression des paramètres cardiovasculaires de chats et de chiens anesthésiés. Des doses supérieures à 0,9 mg/kg ont entraîné une baisse moyenne d'environ 40 % de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Les électrocardiogrammes pris vers la fin de l'étude d'une durée de 33 à 34 jours durant lesquels des chiens beagle recevaient des injections intramusculaires de lorazépam n'ont indiqué que des hausses légères de la fréquence cardiaque chez les témoins recevant le véhicule comme chez les animaux traités par le médicament.

### 10.3 Pharmacocinétique

La demi-vie sérique du lorazépam est de 12 à 15 heures, celle du conjugué (glucuronide) étant de 16 à 20 heures.

## Absorption

Le lorazépam est rapidement absorbé après l'administration orale, les concentrations plasmatiques moyennes maximales du lorazépam à l'état libre étant atteintes après 2 heures (entre 1 et 6 heures). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en quelques minutes après l'administration intraveineuse, alors qu'il faut attendre de 60 à 90 minutes après l'administration intramusculaire et 60 minutes après l'administration sublinguale. Par voie intramusculaire, la demi-vie d'absorption du lorazépam varie de 12 à 19 minutes, alors que, par voie orale, il faut attendre de 15 à 17 minutes de plus. La biodisponibilité s'est révélée identique par toutes les voies d'administration.

Le lorazépam se transforme rapidement en un glucuronide n'ayant pas d'activité psychopharmacologique démontrable et il est excrété principalement dans l'urine. De très faibles quantités d'autres métabolites et de leurs conjugués ont été isolées de l'urine et du plasma.

## Distribution

À l'exception des organes d'absorption et d'excrétion, la distribution tissulaire du lorazépam marqué au  $^{14}\text{C}$  chez les rats était presque uniforme.

## Métabolisme

On a effectué des études sur le métabolisme des souris, des rats, des chats, des chiens et des porcs miniatures en ce qui concerne l'absorption, l'excrétion, la distribution tissulaire et la biotransformation du lorazépam. On a utilisé du médicament marqué au  $^{14}\text{C}$  et non marqué. Le résultat le plus important a été la conjugaison du lorazépam avec l'acide glucuronique dans toutes les espèces étudiées. Le lorazépam glucuroconjugué, essentiellement inactif comme anxiolytique, constituait une grande partie des produits d'excrétion urinaire reliés au médicament dans toutes les espèces, sauf dans le cas du rat chez lequel a eu lieu une plus grande biotransformation, en plus de la formation de glucuronide.

## Élimination

Le médicament est excrété en majeure partie (88 %) dans l'urine, dont 75 % sous forme de glucuronide. Aux concentrations pertinentes en clinique, environ 85 % du lorazépam se lie aux protéines plasmatiques.

Les concentrations maximales de lorazépam stable dans le sang entier et le plasma des rats ont été atteintes entre une demi-heure et une heure après l'administration du médicament par voie orale, et ces concentrations ont diminué jusqu'à de faibles taux en l'espace de 24 heures. Chez les chiens et les porcs miniatures, les concentrations de lorazépam administré par voie orale ont atteint leur maximum puis ont diminué rapidement, mais elles consistaient principalement en lorazépam glucuroconjugué. Ces faits concordaient avec l'élimination rapide observée chez les chiens ayant reçu du lorazépam par voie intraveineuse; dans ce cas, on n'a décelé aucun médicament libre dans le plasma 6 heures plus tard, et la demi-vie a été estimée à 1,6 heure. Les reins constituent la principale voie d'excrétion du lorazépam chez le chien et le porc miniature. L'excrétion biliaire a été démontrée chez le rat.

Les différences d'espèces dans les modes d'excrétion urinaire ont été soumises à une analyse qualitative chez la souris, le rat, le chat, le chien et le porc miniature. Le principal produit d'excrétion urinaire était le lorazépam glucuroconjugué. Chez les chiens, le mode de

biotransformation du lorazépam a semblé être indépendant de la dose; chez les rats, il a semblé dépendant de la dose et a produit des quantités importantes de plusieurs métabolites au lieu de la prédominance de glucuroconjugué constatée dans d'autres espèces, dont l'être humain. Aucune différence n'a été observée entre les sexes dans les modes d'excrétion urinaire des espèces étudiées. Le pic d'excrétion urinaire a été observé après 2 à 6 heures, et la récupération totale du médicament dans l'urine et les matières fécales en l'espace de 48 heures a atteint 100 % chez certaines espèces.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

Les données pharmacocinétiques sur les populations particulières et les états pathologiques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30°C), à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

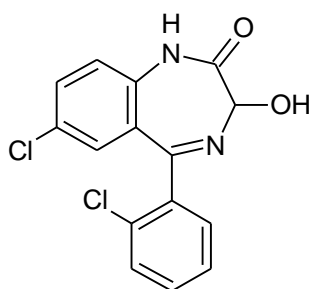
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Lorazépam

Nom chimique : (±)-7-chloro-5-(o-chlorophényl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazépine-2-one

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ ; 321,16 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche ou presque blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le chloroforme

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

##### Comprimés oraux APO-LORAZEPAM :

Une étude de biodisponibilité standard, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption du lorazépam ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (4 comprimés à 1 mg) d'APO-LORAZEPAM (lorazépam) en comprimé à 1 mg (Apotex Inc.) et d'Ativan<sup>MD</sup> (lorazépam) en comprimé à 1 mg (Wyeth).

Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative Lorazépam (une dose unique de 4 mg : 4 x 1 mg) À partir des données mesurées/sujets à jeun Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	636,8 652,7 (23)	660,4 675,2 (21)	96,4	92,3 à 100,7
ASC <sub>∞</sub> (ng•h/mL)	747,5 765,9 (22)	774,8 790,2 (20)	96,5	92,8 à 100,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	43,5 44,1 (17)	43,6 44,7 (24)	99,7	91,3 à 108,9
T <sub>max</sub> § (h)	1,9 (41)	2,3 (56)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	14,1 (20)	14,3 (19)		
* APO-LORAZEPAM (lorazépam) en comprimés à 1 mg (Apotex Inc.)				
† Les comprimés ATIVAN <sup>MD</sup> (lorazépam) à 1 mg (Wyeth) ont été achetés au Canada.				
# Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC).				
§ Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Une étude de biodisponibilité standard, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption du lorazépam ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (2 comprimés à 2 mg) d'APO-LORAZEPAM (lorazépam) en comprimé à 2 mg (Apotex Inc.) et d'ATIVAN<sup>MD</sup> (lorazépam) en comprimé à 2 mg (Wyeth).

Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative Lorazépam (une dose unique de 4 mg : 2 x 2 mg) À partir des données mesurées/sujets à jeun Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	729,1 746,0 (23)	745,0 758,27 (20)	97,9	94,1 à 101,7
ASC <sub>∞</sub> (ng•h/mL)	878,4 902,8 (25)	881,9 901,9 (23)	99,6	95,9 à 103,4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	44,4 45,6 (25)	46,3 47,1 (21)	95,9	88,1 à 104,4
T <sub>max</sub> § (h)	2,6 (59)	2,3 (42)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	17,0 (22)	16,5 (23)		
* APO-LORAZEPAM (lorazépam) en comprimés à 2 mg (Apotex Inc.) † Les comprimés ATIVAN <sup>MD</sup> (lorazépam) à 2 mg (Wyeth) ont été achetés au Canada. # Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC). § Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Toxicité aiguë : Administration orale. Les doses létales à 50 % (DL<sub>50</sub>) ont varié de 1 850 à 5 010 mg/kg chez les souris, à 5 000 mg/kg chez les rats et à 2 000 mg/kg chez les chiens. Les DL<sub>50</sub> intrapéritonéales ont été de 700 mg/kg chez les rats et les souris. Chez les rats et les souris nouveau-nés, les DL<sub>50</sub> intragastriques ont été de 200 et de 250 mg/kg, respectivement.

Les signes observés durant les essais de toxicité aiguë comprenaient une sédation modérée à marquée, un essoufflement, la paralysie des membres postérieurs, la perte du réflexe de



redressement et des convulsions. Le mode de mortalité constaté était par dépression respiratoire aiguë.

Injection. La toxicité aiguë du lorazépam chez les souris et les rats adultes a été déterminée comme suit :

<u>ESPÈCE</u>	<u>VOIE D'ADMINISTRATION</u>	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	i.m.	70
	i.p.	46
	i.v.	24
Rat	i.m.	59
	i.p.	48

Chez des chiens beagle, la DL<sub>50</sub> approximative pour le lorazépam intraveineux a été de 50 mg/kg (équivalent à 10 mL/kg). La plus forte dose intramusculaire de lorazépam qui, en raison de son volume, pouvait être administrée à ces chiens était de 25 mg/kg (équivalent à 5 mL/kg). La toxicité du lorazépam injectable chez les trois espèces a semblé être presque entièrement imputable au véhicule utilisé.

Toxicité à long terme : Administration orale. Dans un certain nombre d'études portant sur des périodes de 4 à 82 semaines, on a administré du lorazépam dans l'alimentation de rats à des doses variant de 14,5 à 400 mg/kg par jour. Dans les études à long terme, on a observé une diminution de la consommation alimentaire et une prise de poids corporel avec l'emploi des plus fortes doses, tandis qu'avec des doses plus faibles le gain pondéral a eu tendance à augmenter par rapport aux témoins. Une sédation et une ataxie transitoires reliées à la dose sont aussi survenues, ainsi que des convulsions, en particulier après le sevrage du médicament. La seule anomalie pathologique constatée à l'examen macroscopique a été une dilatation de l'œsophage observée chez un certain nombre d'animaux à des posologies différentes. Cette anomalie est aussi survenue avec l'emploi du diazépam et on n'en connaît pas encore la signification.

Une augmentation pondérale du foie, des reins, de la thyroïde, des glandes surrénales et des testicules, de même qu'une hypertrophie centrolobulaire du foie, une dégénérescence albumineuse et une perte glycogénique ont été observées chez les animaux traités par le médicament. Aux plus fortes doses, des changements dans le noyau des hépatocytes hypertrophiés sont également survenus. Dans une étude, les follicules colloïdaux de la thyroïde étaient tapissés de grandes cellules et augmentaient proportionnellement à la dose. Les effets sur le bilan biochimique du sang comprenaient des augmentations des protéines sériques et des taux de cholestérol et une diminution des phosphatases alcalines sériques. Ces changements ont été observés la plupart du temps aux doses les plus élevées et ils étaient plus marqués chez les femelles. Trois études sur la prise orale ont été menées chez le chien, d'une durée allant de 6 à 52 semaines à des doses allant jusqu'à 480 mg/kg/jour. Aux premiers stades des études, les vomissements ont été fréquents. La plupart des chiens traités par le médicament ont manifesté les signes suivants : sédation, ataxie, tremblements, agitation, excitation, appréhension, salivation, essoufflement, vocalisation, faiblesse musculaire et dépression. Parmi ces signes, seule la sédation a persisté. Une polydipsie a aussi été observée. Il y a eu des augmentations pondérales de la rate, du foie et des testicules et, à la plus forte dose, les taux de phosphatases alcalines sériques et l'hématocrite étaient élevés. Une augmentation des plaquettes et du cholestérol a aussi été observée dans l'étude à long terme.

Injection. Dans deux études chez des rats adultes, le lorazépam a été administré par voie intraveineuse durant 10 jours ou par voie intramusculaire durant 33 à 37 jours. La consommation alimentaire et la prise de poids corporel ont peu changé.

La plupart des animaux ont été, jusqu'à un certain point, calmés par le sédatif et même ataxiques aux fortes doses. Dans les deux études, il y a eu des différences statistiquement significatives dans les valeurs hématologiques entre les animaux traités et les témoins, mais ces valeurs restaient dans les limites normales. À l'exception peut-être des diminutions de la glycémie dans la deuxième étude, toutes les différences biochimiques dans le sérum étaient minimales et peu importantes sur le plan biologique. Des ophtalmoscopies faites dans les deux études n'ont révélé aucune anomalie oculaire.

Le poids de certains organes chez les animaux traités par le lorazépam différait significativement de ceux des animaux témoins, mais ces variations n'indiquaient aucune évolution caractéristique constante.

Des examens histopathologiques à la fin des deux études ont révélé des réactions tissulaires marquées aux points d'injection chez les rats traités par le lorazépam ou par le véhicule seul. Le seul autre changement pathologique considéré comme imputable au traitement était un degré inhabituel d'hématopoïèse splénique extramédullaire, cet état se limitant principalement aux animaux traités à fortes doses dans la deuxième étude. Il n'était accompagné d'aucun changement de la moelle osseuse ou des tissus lymphoïdes.

Des chiens de race pure beagle ont reçu chaque jour des injections intramusculaires de 2,5, 5,0 ou 10,0 mg/kg de lorazépam durant 33 ou 34 jours. Leur comportement n'a que légèrement changé et seulement de manière occasionnelle; l'appétit et les changements du poids corporel moyen étaient similaires chez les chiens traités et ceux non traités. Les animaux traités buvaient plus d'eau. Il y a eu des épisodes de vomissements et parfois des selles liquides. Des points d'injection douloureux sont apparus chez les chiens traités et chez les témoins n'ayant reçu que le véhicule. Les électrocardiogrammes passés vers la fin de l'étude ont montré de légères augmentations de la fréquence cardiaque chez les témoins ayant reçu le véhicule et chez les animaux traités par le lorazépam. Les changements de plusieurs paramètres hématologiques chez les chiens traités par le lorazépam et les chiens témoins ont été imputés à la perte sanguine et aux réactions inflammatoires aux points d'injection. Une analyse statistique des valeurs biochimiques moyennes du sang par groupe a fait ressortir plusieurs différences significatives chez les chiens ayant reçu des doses moyennes et élevées de lorazépam et chez ceux n'ayant reçu que le véhicule. À l'exception peut-être des taux élevés de cholestérol, d'ALAT et d'ASAT, ces différences étaient minimales et ont été jugées sans importance sur le plan biologique. Les taux élevés d'ASAT ont été imputés à l'inflammation aux points d'injection. Bien que certains changements aient semblé indiquer une atteinte hépatique, aucune modification histologique de cet organe n'a été découverte. Des réactions inflammatoires marquées aux points d'injection ont été observées chez tous les chiens traités par le lorazépam ou par son véhicule. Une hématopoïèse splénique est survenue à divers degrés parmi les animaux traités et les témoins. On a découvert une hypercellularité de la moelle osseuse chez quatre chiens traités par le lorazépam et deux animaux témoins ayant reçu le véhicule. Cet effet provenait probablement du stress au point d'injection et de la perte sanguine.

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées en prévision de l'utilisation du lorazépam en concomitance avec d'autres agents thérapeutiques dans diverses situations cliniques. Le lorazépam a été sans effet sur la DL<sub>50</sub> de la morphine administrée aux rats. Bien que la phénelzine n'ait pas modifié la DL<sub>50</sub> orale du lorazépam chez les souris, l'effet

dépresseur du lorazépam ou du diazépam intraveineux a augmenté chez les rats en présence de phénelzine. À l'instar d'autres anxiolytiques et sédatifs, le lorazépam administré par voie orale à des souris a réduit la quantité de thiopental administré par voie intraveineuse nécessaire pour atteindre l'hypnose et l'arrêt respiratoire.

Des doses orales de lorazépam administrées tous les jours durant 59 jours à des chiens beagle n'ont pas modifié l'action anticoagulante de la bishydroxycoumarine. Chez des chats décérébrés, les doses intraveineuses de diazépam ou de lorazépam n'ont changé ni l'intensité ni la durée de l'action de blocage neuromusculaire squelettique de la gallamine et du suxaméthonium.

Chez des singes rhésus, on a évalué par plusieurs voies d'administration le pouvoir du lorazépam (10 mg/kg), du diazépam (5 mg/kg) et du chlordiazépoxyde (20 mg/kg) d'entraîner une pharmacodépendance chez des animaux normaux, des animaux pharmacodépendants du barbital et des animaux sevrés. Comme le chlordiazépoxyde et le diazépam, le lorazépam a supprimé les signes de sevrage du barbital. Dans des études de toxicité à long terme, on a observé des convulsions avec l'emploi de doses élevées, particulièrement à la suite du sevrage de lorazépam.

Le pouvoir d'irritation du lorazépam injectable a été comparé à celui du diazépam chez des souris et des lapins. Bien que les degrés d'irritation produits par l'une et l'autre substance aient varié selon les voies d'administration, les véhicules expérimentaux ont semblé être la principale cause d'irritation. Le pouvoir hémolytique du lorazépam dans un véhicule expérimental a varié de léger à modéré dans le sang des lapins et de faible à léger dans le sang humain et le sang de chien.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Administration orale. On a effectué un certain nombre d'études portant sur divers stades du cycle de reproduction de rats, de lapins et de souris. Le lorazépam a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg par jour. Les effets observés dans les groupes traités par le médicament chez les trois espèces comprenaient une diminution du gain pondéral maternel, une augmentation des résorptions, une perte complète de la portée plus fréquente, une diminution de la taille de la portée, une augmentation du nombre de mort-nés, une augmentation de la mortalité néonatale et une diminution du poids corporel des fœtus. Dans les expériences faites sur le lapin et la souris, des malformations mineures ou importantes ont été observées, notamment les suivantes : fissure palatine, rotation anormale d'un membre postérieur, 13<sup>e</sup> côtes additionnelles, laparoschisis et anomalie crânienne importante. Certaines de ces malformations étaient qualitativement similaires et/ou reliées à la dose, et peut-être provoquées par le médicament.

Neurotoxicité développementale : Des recherches non cliniques ont montré que l'administration d'anesthésiques et de sédatifs qui bloquent les récepteurs du N-méthyl D-aspartate (NMDA) et/ou qui potentialisent l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) peut accroître la mort des cellules neuronales dans le cerveau. Elle peut aussi entraîner des déficits à long terme sur le plan de la cognition et du comportement chez de jeunes animaux lorsque ces médicaments sont pris durant la principale poussée de développement cérébral. Selon des comparaisons entre différentes espèces non cliniques, on croit que la fenêtre de vulnérabilité du cerveau à ces effets correspond à celle observée lors de l'exposition chez l'humain au cours du troisième trimestre de la grossesse et jusqu'à la première année de vie (la fenêtre peut s'étendre jusqu'à l'âge de 3 ans). Les données relatives au lorazépam sur ce plan sont limitées,

mais comme ce dernier potentialise l'activité du GABA, il pourrait exercer des effets similaires. La pertinence de ces résultats non cliniques relativement à l'utilisation chez l'humain est inconnue.

Injection. Le lorazépam administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'étude chez les rats et les lapins pour en déterminer les répercussions éventuelles sur la reproduction et le développement des fœtus. Le lorazépam injectable a été associé dans une certaine mesure au nombre de résorptions, à la taille des portées et aux poids dans les deux espèces, mais ces effets n'étaient ni constants ni reliés à la dose.

Chez les rats et les lapins, le lorazépam injectable ne s'est pas révélé tératogène.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. ATIVAN<sup>MD</sup>, (comprimés de lorazépam à 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 0,5 mg, 1 mg, 2 mg), numéro de contrôle de la présentation 267182, monographie de produit, Pfizer Canada SRI. (28 décembre 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### APO-LORAZEPAM

#### Comprimés de lorazépam

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-LORAZEPAM** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-LORAZEPAM**.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### **Toxicomanie, abus et mésusage :**

Même si vous prenez APO-LORAZEPAM exactement comme il vous a été prescrit, vous courez un risque d'abus, de mésusage, de toxicomanie, de dépendance physique et de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner une surdose ou la mort, surtout si vous prenez APO-LORAZEPAM avec :

- des opioïdes;
- de l'alcool;
- des drogues illicites.

Votre professionnel de la santé doit :

- vous informer des risques associés au traitement par APO-LORAZEPAM ainsi que des autres options thérapeutiques (y compris les traitements non médicamenteux);
- évaluer votre risque de présenter ces comportements avant de vous prescrire APO-LORAZEPAM;
- vous suivre de près pendant votre traitement par APO-LORAZEPAM pour détecter tout signe ou symptôme d'emploi détourné ou abusif. Si vous éprouvez un état de manque pendant le traitement par APO-LORAZEPAM, ou que vous ne prenez pas APO-LORAZEPAM de la façon prescrite, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

Entreposez APO-LORAZEPAM en lieu sûr pour éviter le vol et le mésusage.

##### **Sevrage :**

Si vous cessez subitement de prendre APO-LORAZEPAM, si vous réduisez votre dose trop rapidement ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage graves ou mettant votre vie en danger (voir [Autres mises en garde à connaître](#)).

- Communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre APO-LORAZEPAM, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament.

### **APO-LORAZEPAM avec des opioïdes :**

La prise d'APO-LORAZEPAM avec des opioïdes peut causer les effets suivants :

- Somnolence grave
- Diminution de la vigilance
- Problèmes respiratoires
- Coma
- Décès

### **Pourquoi APO-LORAZEPAM est-il utilisé?**

APO-LORAZEPAM est utilisé chez les adultes :

- pour le soulagement à court terme des symptômes d'anxiété grave chez les patients souffrant de problèmes d'anxiété;
- pour le soulagement de l'anxiété avant les interventions chirurgicales.

APO-LORAZEPAM n'est pas recommandé pour le traitement de l'anxiété et du stress légers à modérés associés aux tensions de la vie quotidienne.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre professionnel de la santé avant d'entreprendre le traitement par APO-LORAZEPAM. APO-LORAZEPAM pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus susceptible de présenter des effets secondaires.

### **Comment APO-LORAZEPAM agit-il?**

APO-LORAZEPAM est une benzodiazépine possédant des propriétés sédatives (calmantes) qui contribue au traitement de l'anxiété.

### **Quels sont les ingrédients dans APO-LORAZEPAM?**

Ingrédients médicinaux : Lorazépam.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium.

### **APO-LORAZEPAM est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés oraux : 0,5 mg, 1 mg et 2 mg

### **Ne prenez pas APO-LORAZEPAM si vous :**

- êtes allergique au groupe de médicaments appelés « benzodiazépines » (p. ex. diazépam, clonazépam, chlordiazépoxyde, bromazépam ou flurazépam)
- êtes allergique au lorazépam ou à l'un des autres ingrédients d'APO-LORAZEPAM (voir [Quels sont les ingrédients dans APO-LORAZEPAM?](#))
- êtes atteint de myasthénie grave (une maladie chronique caractérisée par une faiblesse musculaire)

- avez des antécédents de glaucome à angle fermé (une maladie de l'œil qui entraîne une perte progressive de la vision)

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-LORAZEPAM, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez déjà eu un problème concernant :
  - l'utilisation de substances, y compris les médicaments prescrits ou les drogues illicites; ou
  - l'alcool
- vous avez déjà eu des crises convulsives ou des convulsions (tremblements violents et incontrôlables du corps avec ou sans perte de conscience)
- vous avez une maladie pulmonaire ou des problèmes respiratoires (comme la maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC], le syndrome d'apnée du sommeil)
- vous avez des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide, ou un problème de santé mentale appelé « psychose »
- vous souffrez de troubles du foie
- vous avez des problèmes de reins
- vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - malabsorption du glucose-galactose

Étant donné que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux dans APO-LORAZEPAM.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Réactions allergiques graves :** La prise d'APO-LORAZEPAM peut causer des réactions allergiques graves pouvant entraîner la mort. Pour savoir quels sont les symptômes d'une réaction allergique grave, voir le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) (ci-dessous).

**Conduite automobile et utilisation de machines :** APO-LORAZEPAM peut diminuer la vigilance. Ne conduisez PAS de véhicules et n'utilisez pas de machines pendant votre traitement par APO-LORAZEPAM :

- jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à APO-LORAZEPAM
- pendant les premiers jours après le début du traitement ou un changement de dose
- si vous prenez un opioïde ou de l'alcool

**Toxicomanie, abus et mésusage :** La prise d'APO-LORAZEPAM peut entraîner une dépendance physique, de l'abus et un mésusage, même si vous prenez le médicament comme on vous l'a prescrit. Voir l'encadré [Mises en garde et précautions importantes](#) ci-dessus.

**Problèmes comportementaux :** Des changements dans votre pensée et votre comportement peuvent se produire pendant votre traitement par APO-LORAZEPAM. Ces changements peuvent inclure les suivants : agressivité, extraversion, confusion, comportement étrange,

agitation, illusions, hallucinations, sentiment de ne pas être soi-même, aggravation de l'insomnie ou aggravation de la dépression, y compris pensées suicidaires. Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels ou troublants pendant la prise d'APO-LORAZEPAM, discutez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

**Grossesse** : Ne prenez pas APO-LORAZEPAM si vous êtes enceinte. APO-LORAZEPAM pourrait avoir des effets nocifs sur le bébé à naître. APO-LORAZEPAM pourrait aussi causer des effets secondaires et des symptômes de sevrage chez un bébé après sa naissance. Parlez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous pensez être enceinte ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez APO-LORAZEPAM.

**Allaitement** : Lorazépam passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez APO-LORAZEPAM. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de la meilleure façon de nourrir votre bébé lorsque vous prenez APO-LORAZEPAM.

**Sevrage** : Si vous arrêtez subitement de prendre votre traitement, si vous diminuez votre dose trop rapidement ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage dont l'intensité peut varier de légère à grave ou qui peuvent mettre la vie en danger. Certains symptômes de sevrage peuvent durer des mois après l'arrêt d'APO-LORAZEPAM.

Votre risque de présenter des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez APO-LORAZEPAM pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, les symptômes peuvent aussi se manifester si vous prenez APO-LORAZEPAM comme on vous l'a prescrit pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de déterminer si vous présentez des symptômes de sevrage ou s'il s'agit d'une rechute (réapparition de l'affection).

Avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes de sevrage après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement.

Les symptômes graves de sevrage comprennent les suivants :

- sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre (catatonie)
- confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive (delirium tremens)
- sentiment de dépression
- sentiment de déconnexion de la réalité (dissociation)
- perceptions visuelles ou auditives imaginaires (hallucinations)
- pensées et comportement hyperactifs (manie)
- croyance en des choses qui ne sont pas réelles (psychose)
- convulsions (crises convulsives), y compris certaines qui ne s'arrêtent pas
- pensées ou gestes suicidaires

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, voir le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) (ci-dessous).

Pour réduire votre risque de présenter des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre APO-LORAZEPAM, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament;



- suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité;
- avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes inhabituels après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement.

**APO-LORAZEPAM avec des opioïdes** : La prise d'APO-LORAZEPAM avec des opioïdes peut causer une somnolence grave et des troubles respiratoires.

Avisez votre professionnel de la santé si :

- vous prenez des opioïdes
- on vous a prescrit un opioïde après que vous avez commencé à prendre APO-LORAZEPAM.

**Chutes et fractures** : Les benzodiazépines comme APO-LORAZEPAM peuvent provoquer de la somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Vous avez donc un plus grand risque de chute, qui peut entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à une chute, surtout si :

- vous prenez d'autres sédatifs
- vous buvez de l'alcool
- vous êtes une personne âgée
- vous avez une affection qui cause de la faiblesse ou une fragilité.

**Analyses de sang** : Comme APO-LORAZEPAM peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

La prise d'APO-LORAZEPAM en association avec des opioïdes peut entraîner les effets suivants :

- somnolence grave
- difficulté à respirer
- coma
- décès

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-LORAZEPAM :**

- médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et l'insomnie
- sédatifs et hypnotiques (somnifères)
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et autres antidépresseurs
- médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale, comme l'halopéridol et la clozapine

- analgésiques narcotiques (médicaments antidouleur, opioïdes), voir l'encadré [Mises en garde et précautions importantes](#) (ci-dessus)
- médicaments contre les allergies
- médicaments utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie tels que le valproate
- anesthésiques, utilisés pendant les interventions chirurgicales
- probénécide utilisé pour traiter la goutte
- médicaments utilisés pour traiter des problèmes respiratoires, comme la théophylline ou l'aminophylline.

**Ne prenez pas APO-LORAZEPAM si vous buvez de l'alcool.**

#### **Comment prendre APO-LORAZEPAM :**

- Prenez toujours APO-LORAZEPAM exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Il vous prescrira la dose qui vous convient en fonction du trouble dont vous souffrez et de votre réponse à APO-LORAZEPAM.
- Ne modifiez pas votre dose sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous dira quand cesser de prendre APO-LORAZEPAM. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger, pour éviter les symptômes de sevrage.

#### **Dose habituelle chez l'adulte :**

**Problèmes d'anxiété :** 2 à 3 mg par jour, en doses fractionnées. Maximum : 6 mg par jour.

**Avant une intervention chirurgicale :** Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient le mieux en fonction de votre poids.

Si vous avez 65 ans ou plus, vous pourriez être plus sensible aux effets d'APO-LORAZEPAM. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible.

Votre médecin diminuera lentement votre dose et vous dira quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité, pour éviter de présenter des symptômes de sevrage.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-LORAZEPAM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose d'APO-LORAZEPAM, communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des instructions.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-LORAZEPAM?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-LORAZEPAM. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- somnolence
- étourdissements
- confusion
- faiblesse et instabilité
- chutes et fractures
- perte de mémoire

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Problèmes de comportement</b> : agressivité, rage, anxiété ou excitation soudaines, agitation, irritabilité, hallucinations (voir ou entendre des choses irréelles) ou délire, perturbation importante du sommeil, cauchemars, comportement déplacé		√	
<b>Réaction allergique grave</b> : rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux, nausées, vomissements			√
<b>Myasthénie grave</b> : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile			√
<b>Trouble du foie</b> : douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée		√	
<b>RARE</b>			
<b>Dépression</b> : difficulté à dormir, gain ou perte de poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, isolement (tendance à éviter les activités familiales et sociales), baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Surdose</b> : somnolence extrême, confusion, troubles de l'élocution, réflexes lents, respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et tension artérielle basse			√
<b>Dépression respiratoire</b> : respiration lente, superficielle ou faible			√
<p><b>Sevrage</b> :</p> <p>Les <b>symptômes graves</b> comprennent les suivants :</p> <p><b>Catatonie</b> : sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre</p> <p><b>Delirium tremens</b> : grave confusion, frissons, battements de cœur irréguliers et transpiration excessive</p> <p><b>Humeur dépressive</b></p> <p><b>Dissociation</b> : sentiment de déconnexion de la réalité</p> <p><b>Hallucinations</b> : perceptions visuelles ou auditives imaginaires</p> <p><b>Manie</b> : pensées et comportement hyperactifs</p> <p><b>Psychose</b> : croyance en des choses qui ne sont pas réelles</p> <p><b>Convulsions</b> (crises convulsives, dont certaines qui ne s'arrêtent pas) : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables</p> <p><b>Pensées ou gestes suicidaires</b></p> <p><b>Les autres symptômes comprennent les suivants</b> : crampes d'estomac et musculaires; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; malaise ou agitation; anxiété grave ou crises de panique; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou au contact physique; tremblements; vomissements; difficulté à dormir; irritabilité; douleur ou raideur musculaires; sensation de</p>		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
brûlure ou de picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30 °C), à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir davantage au sujet d'APO-LORAZEPAM :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 9 mai 2023